

· 临床试验方法学 ·

基于证据体的中医药临床证据分级标准建议

陈 薇 方赛男 刘建平

摘要 证据是循证医学的重要组成部分,而临床研究是证据的最重要来源。国际上证据分级体系不断发展并完善,其中认可度较高的是 GRADE 体系,但其在应用于中医学领域时仍存在一定局限性。本文在 2007 年的“基于证据体的中医药证据分级建议”的基础上进行了更新和完善,对中医药有效性和安全性的现代临床研究证据的质量分级标准提出了思路和构想,并借鉴国际公认的证据质量评价标准,综合考虑中医药临床研究的特点,详细描述了影响证据质量的因素,并按照不同的研究设计类型,分别提出了升降级的参考标准,以帮助研究者科学合理地整合评价中医临床证据,从而使指南更科学合理地用于指导临床实践,增加中医临床诊疗方案的科学性和实用性。

关键词 证据体; 中医药; 证据分级

Recommendations for Clinical Evidence Grading on Traditional Chinese Medicine Based on Evidence Body CHEN Wei, FANG Sai-nan, and LIU Jian-ping *Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)*

ABSTRACT Clinical research is the most important source of evidence for evidence-based medicine. As the international evidence grading system continuously developed and improved, the GRADE system is highly recognized. However, there are still certain limitations when applied to the field of Traditional Chinese medicine (TCM). Based on the quality grading system proposed in 2007, this article proposes the recommendations for clinical evidence grading on TCM based on evidence body with the considerations on the characteristics of TCM, and gives specific upgrading and downgrading criteria for different types of research. Our aim is to help CM researchers to scientifically evaluate clinical evidence of TCM, so that the clinical practice guideline could be more scientifically and rationally.

KEYWORDS evidence body; traditional Chinese medicine; grading of evidence

循证医学(evidence-based medicine, EBM)作为基于证据的临床医学,早在提出之初就明确指出,EBM 需要慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究证据,同时结合临床医生的个人专业技能和临床经验、考虑患者的价值和愿望,将三者完美地结合制定出患者的治疗措施^[1]。其中,来自临床的人体研究是最重要的“证据”来源。国际范围内,EBM 在二十几年的发展历程中制定了多种证据分级体系,并不断得到完善。证据分级的目的在于对不同来源的证据

进行质量分级,使临床医生尽可能利用高质量证据来做决策。其中比较完善、认可度较高的分级体系是“推荐分级的评估、制定与评价”(grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)证据分级体系^[2]。但是目前常用的证据分级方法均是建立在现代西医学体系之上,虽然有其先进性和广泛的认可度,可如果完全照搬用于中医学领域,仍然存在一定的局限性。鉴于中医学整体观和辨证论治的特殊性,需要应用适合于中医的临床证据分级标准^[3]。

2007 年,本文作者借鉴循证医学理念和方法,充分结合中医药学科特点和自身理论体系的特殊性,探索性地提出了符合中医学理论与实践特色的、基于证据体的中医药证据分级建议^[4],并在中医临床实践指南的制订当中得到了广泛的应用。但是,在过去十年的运用中发现原有的标准也存在一定的局限性,例如

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No. 81603451); 中华中医药学会研究与评价专项课题(No. CACMRE2017-A-02)

作者单位:北京中医药大学循证医学中心(北京 100029)

通讯作者:刘建平, Tel: 010-64287002, E-mail: jianping_l@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20190123. 062

考虑到中医药疗效与安全性评价体系的差异性,需要纳入不同类型的研究证据。因此,本文对 2007 年的“基于证据体的中医药证据分级建议”进行了更新和完善,其目的是科学合理地将可靠、有效的中医临床证据进行整合评价,使指南中形成的推荐建议更加符合临床实际,确保患者安全,从而使指南更科学合理地用于指导临床实践,增加中医临床诊疗方案的科学性和实用性。

1 建立中医药证据分级标准的思路和构想

1.1 分别建立古籍文献与中医药现代临床研究的证据质量分级标准

中医药研究证据的来源是多元化的,古籍文献是其中重要的资料来源之一。但是,笔者认为,采用同一个证据分级标准同时评价古籍文献与现代临床研究是不恰当的。古代医书中记载的病证与现代医学定义的疾病,无论是在病因、诊断、疾病谱及医疗水平均不相同,这两者很难用同一尺度来衡量,应当建立不同的评价体系。因此,本文中所述的中医药研究证据范畴为中医药现代临床研究,主要包括:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非随机对照研究、单个病例随机对照试验(N-of-1 trial)、队列研究、病例对照研究、病例系列和病例报告等。

1.2 分别建立中医药疗效与安全性评价的证据质量分级标准

同时随着医学的不断发展,人们对疾病治疗的认识不断深入,研究者们对于药物安全性的关注和监测也愈发重视,中医药临床研究也不例外。一是中医药本身的安全性,二是中药与西药联合使用时的交互作用。因此,有必要建立安全性研究的证据质量分级标准。干预措施安全性评价所选择的研究类型原则上与疗效评价研究有所不同^[5]。比如,RCT 虽然是评价疗效的金标准,但是对于评价安全性却有其局限性,比如难以观察到罕见或长期的不良反应^[6]。流行病学常用的观察性研究和描述性研究等方法常用于评价干预

措施的安全性^[7],不同的临床研究类型有其各自的适用条件和优缺点,在安全性证据质量评价时也应有所体现。

1.3 建立基于证据体的证据分级标准

EBM 强调“证据体”的概念,即证据应由多种研究方法、多种来源的证据构成,而非仅限于某一种研究类型所获得的证据。目前,采用类似于“证据体”这样的形式作为证据分级体系的,除了 GRADE 工作组在 2004 年提出的 GRADE 系统^[2],还有刘建平^[4]于 2007 年提出“基于证据体的临床研究证据分级参考建议”。在该建议中,作者结合中医学的特点提出了证据分级体系建议,但是没有涉及疾病核心结局的部分。在 EBM 发展过程中,更加重视针对临床核心结局的证据构成。因此,本文提出的分级标准中,对于中医药临床研究规定了四种核心结局,考虑到临床医生的可接受性和可操作性,把临床核心结局的证据分为高、中、低 3 个级别,并对其进行了明确界定。

2 体现中医药特色的中医药证据分级标准的建议

本课题组系统梳理了目前国际上较为通用的证据分级标准,如英国循证医学中心^[5]、美国卫生保健政策研究所^[8]、世界卫生组织^[9]、GRADE 工作组^[2]、国际感染论坛^[10]等组织提出的证据分级标准,综合考虑中医药辨证论治和整体观的特点,提出了符合中医药特色的中医药证据分级标准的建议,如表 1 所示。

3 证据等级升降级标准

研究设计类型反映证据的论证强度,但其证据的质量还受到其方法学质量的影响。基于此,本分级标准借鉴了国际上公认的证据质量评价标准,如 AMSTAR 量表^[11]、Cochrane 偏倚风险评估工具(ROB 量表)^[12]、改良的 JADAD 量表^[13]、MINORS 量表^[14]、NOS 量表^[15]等,部分参考了 Cochrane 手册^[16]以及 CONSORT 报告规范条目^[17],并综合考虑

表 1 中医药临床研究证据的分级标准

证据等级	有效性	安全性
I 级	随机对照试验及其系统综述、N-of-1 试验系统综述	随机对照试验及其系统综述、队列研究及其系统综述
II 级	非随机临床对照试验、队列研究、N-of-1 试验	上市后药物流行病学研究、IV 期临床试验、主动监测(注册登记、数据库研究)
III 级	病例对照研究、前瞻性病例系列	病例对照研究
IV 级	规范化的专家共识 ¹ 、回顾性病例系列、历史性对照研究	病例系列/病例报告
V 级	非规范化专家共识 ² 、病例报告、经验总结	临床前安全性评价,包括致畸、致癌、半数致死量、致敏和致毒评价

注: ¹ 规范化的专家共识,指通过正式共识方法(如德尔菲法,名义群组法,共识会议法,以及改良德尔菲法等),总结专家意见制订的,为临床决策提供依据的文件;² 非规范化的专家共识,指早期应用非正式共识方法如集体讨论,会议等,所总结的专家经验性文件

了中医药临床研究的特点,详细描述了影响证据质量的因素,并按照不同的研究设计类型,分别提出了升降级的参考标准。

3.1 降级标准(基于专家共识)

3.1.1 系统综述降级标准 系统综述的质量评价标准主要参考了 AMSTAR 量表^[11],调整的情况为:(1)将 AMSTAR 量表中的第 1 条“是否提供了前期设计方案”调整为“是否有明确的临床问题,并正确按照 PICO 进行结构化处理”;(2)将 AMSTAR 量表中的第 3~4 条合并修改,调整为“检索全面、提供了明确的检索策略”;(3)去除 AMSTAR 量表中第 5 条“提供纳入和排除文献清单”;(4)去除 AMSTAR 量表中第 8 条“是否恰当的对纳入研究结果进行推导”;(5)去除 AMSTAR 量表中第 10 条“是否评估了发表偏倚的可能性”,如表 2 所示。降级的标准为:总分 9~10 分,不降级;3~8 分,降一级;0~2 分,降两级。

表 2 系统综述质量评价标准

条目	评价指标
1	有明确的临床问题,并正确按照 PICO 原则进行结构化(2分)
2	纳入标准恰当(1分)
3	纳入研究的选择和数据提取具有可重复性(1分)
4	检索全面、提供了明确的检索策略(1分)
5	描述纳入研究的特征(1分)
6	评价和报道了纳入研究的方法学质量(1分)
7	数据综合方法正确(2分)
8	无相关利益冲突(1分)

3.1.2 RCT 降级标准 RCT 质量评价标准主要参考了偏倚风险评估即 ROB 量表^[12],并增加了对样本含量的要求^[18]。如表 3 所示。降级的标准为:总分 7~8 分,不降级;5~6 分,降一级;0~4 分,降两级。

3.1.3 N-of-1 试验降级标准 国际上目前尚无针对 N-of-1 试验的质量评价工具,但 CONSORT 声明已在原有基础上进行了条目拓展,对 N-of-1 试验报告条目进行了规范,即 CONSORT extension for N-of-1 trials,简称 CENT 2015^[17],本文参考 ROB 量表^[12]、Cochrane 手册^[16]、以及 CENT2015,增加了关于试验周期、试验设计适合度、洗脱期的条目,如表 4 所示。降级的标准为:总分 7~9 分,不降级;0~6 分,降一级。

3.1.4 非随机对照试验降级标准 非随机对照试验质量评价标准主要参考 MINORS 条目^[14],并根据情况进行了适当增减,包括:(1)去除第 3 条“预期数据的收集”;(2)去除第 12 条“统计分析是否恰当”;(3)增加关于样本含量的标准^[18],如表 5 所示。降级的标准为:总分 8~10 分,不降级;0~7 分,降一级。

3.1.5 队列研究降级标准 队列研究质量评价标准主要参考 NOS 文献质量评价标准^[15],并添加了对样本含量的要求^[18],如表 6 所示。降级的标准为:总分 7~8 分,不降级;0~6 分,降一级。

表 3 RCT 方法学质量评价标准

条目	评价项目	评价指标
1	随机序列的产生	计算机产生的随机数字或类似方法(2分)
		未描述随机分配的方法(0分)
		采用交替分配的方法如单双号(0分)
2	随机化隐藏	中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(1分)
		未描述随机隐藏的方法(0分)
		交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组可预测性的措施(0分)
3	盲法	未使用(0分)
		采用了完全一致的安慰剂片或类似方法,且文中描述表明不会被破盲(2分)
		未施行盲法,但对结果不会产生偏倚(2分)
4	不完整结局报告	只提及盲法,但未描述具体方法(1分)
		未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)
		无研究对象失访(1分)
5	选择性报告结局	虽然有研究对象失访,但与总样本对比,失访人数小且失访理由与治疗无关,失访情况对结果不会造成影响(1分)
		未报告失访情况或失访情况会对结果造成偏倚(0分)
		研究方案可及,未改变研究方案中的结局指标(1分)
6	样本含量	研究方案不可及,但是报告了该疾病公认的重要结局(1分)
		研究方案不可及,未报告该疾病公认的重要结局(0分)
		文章的结果部分与方法学部分的结局指标不符(0分)
6	样本含量	提供了样本含量估算公式,样本含量计算正确,保证足够的把握度(1分)
		未提及如何计算样本含量(0分)

表 4 N-of-1 试验方法学质量评价标准

条目	评价项目	评价指标
1	随机序列的产生	计算机产生随机数字或类似方法(2分) 未描述随机分配的方法(0分) 采用交替分配的方法如单双号(0分)
2	随机化隐藏	中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(1分) 未描述随机隐藏的方法(0分) 交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组可预测性的措施(0分) 未使用(0分)
3	盲法	采用了完全一致的安慰剂片或类似方法,且文中描述表明不会被破盲(2分) 未施行盲法,但对结果不会产生偏倚(2分) 只提及盲法,但未描述具体方法(1分) 未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)
4	选择性报告结局	研究方案可及,未改变研究方案中的结局指标(1分) 研究方案不可及,但是报告了该疾病公认的重要结局(1分) 研究方案不可及,未报告该疾病公认的重要结局(0分) 文章的结果部分与方法学部分的结局指标不符(0分)
5	试验周期	试验周期3个及以上(1分) 试验周期3个以下(0分)
6	试验设计适合度	干预措施与疾病适合该设计类型(如试验药物进入体内能迅速起效,停药后可快速被清除;慢性疾病,在一段时期内症状稳定;罕见病等)(1分) 干预措施或疾病不适合该设计类型(0分)
7	洗脱期	洗脱期充足,前面干预对后面干预(残留效应)的影响较小(1分) 洗脱期不足,前面干预对后面干预(残留效应)的影响较大(0分) 无洗脱期(0分)

表 5 非随机对照试验质量评价标准

条目	评价指标
1	所定义的问题应该是精确的且与可获得文献有关(1分)
2	所有具有潜在可能性的患者(满足纳入标准)都在研究期间被纳入了(无排除或列出了排除的理由)(1分)
3	终点指标能恰当地反映研究目的(1分)
4	对客观终点指标的评价采用了评价者单盲法,对主观终点指标的评价采用了评价者双盲法。否则,应提出未行盲法评价的理由(1分)
5	随访时间足够长,以使得能对终点指标进行评估(1分)
6	失访率低于5%(1分)
7	提供了样本含量估算公式,样本含量计算正确,保证足够的把握度(1分)
8	对照组应是能从已发表研究中获取的最佳干预措施(1分)
9	对照组与试验组应该是同期进行的(非历史对照)(1分)
10	对照组与试验组起点的基线标准应该具有相似性,没有可能导致结果解释产生偏倚的混杂因素(1分)

3.1.6 病例对照研究降级标准 病例对照研究质量评价标准主要参考 NOS 文献质量评价标准^[15],并增加了对样本含量的要求^[18],如表 7 所示。降级的标准为:总分 7~8 分,不降级;0~6 分,降一级。

3.2 升级标准

GRADE 工作组要求升级标准适用于没有减分项的观察性研究以及非随机对照研究^[19],对于本标准来说,升级标准适用于总分 8~10 分的非随机对照试验,及总分 7~8 分的队列研究或病例对照研究。在满足以下条件下可以升一级:(1) 效应值大,RR/OR 值>2 或<0.5;(2) 可能的混杂因素会降低疗效;

(3) 存在明确的剂量效应关系^[20]。

目前病例系列、病例报告、历史性对照研究、专家共识及经验总结无升级标准,其质量评价标准可参照国际相应质量评价标准^[21-24]。

4 基于核心结局的中医药研究“证据体”的形成

目前,中医药研究在结局指标的设置有诸多问题,如结局和结局指标概念模糊,主要与次要结局不明确,存在潜在的选择性结局报告偏倚和发表偏倚,存在缺失数据报告不全等。虽然中医师临床实践中关注患病的人,但中医临床试验的结局测量或结局指标很难反映对患者主诉的关注,而且中医临床试验大多未报

表 6 队列研究质量评价标准

条目	评价项目	评价指标
1	样本含量	提供了样本含量估算公式,样本含量计算正确,保证足够的把握度(1分) 未提及如何计算样本含量(0分)
2	暴露组的选择	暴露组可以代表目标人群中的暴露组特征(1分) 未描述暴露组来源(0分) 暴露组与目标人群存在差异,会对结果产生偏倚(0分)
3	非暴露组的选择	非暴露组可以代表目标人群中的非暴露组特征(1分) 未描述非暴露组来源(0分) 非暴露组与目标人群存在差异,会对结果产生偏倚(0分)
4	研究开始时结局是否已经发生	否(1分) 是(0分)
5	组间可比性	研究控制了可能的混杂因素,并使用一些手段使两组基线可比(1分) 研究未报告可能存在哪些混杂因素及采取的手段(0分) 两组基线指标不可比(0分)
6	随访时间	随访时间足够长(1分) 随访时间不充分,可能观测不到某些结局的发生(0分)
7	失访情况	无研究对象失访(1分) 虽然有研究对象失访,但与总样本对比,失访人数小且失访理由与治疗无关,失访情况对结果不会造成影响(1分) 未报告失访情况或失访情况会对结果造成偏倚(0分)
8	结局评价方法	盲法评价结局(1分) 客观结局,不容易受评价者主观影响(1分) 档案记录(0分) 主观结局,且容易受到评价者或被评价者主观影响(0分) 未报告评价方法(0分)

表 7 病例对照研究质量评价标准

条目	评价项目	评价指标
1	样本含量	提供了样本含量估算公式,样本含量计算正确,保证足够的把握度(1分) 未提及如何计算样本含量(0分)
2	病例的确定	有明确的诊断标准(1分) 诊断标准不明确或缺失(0分)
3	病例组的选择	病例组可以代表目标人群中的暴露组特征(1分) 未描述病例组来源(0分) 病例组与目标人群存在差异,会对结果产生偏倚(0分)
4	对照组的选择	对照组可以代表目标人群中的非暴露组特征(1分) 未描述对照组来源(0分) 对照组与目标人群存在差异,会对结果产生偏倚(0分)
5	组间可比性	研究控制了可能的混杂因素,并使用一些手段使两组基线可比(1分) 研究未报告可能存在哪些混杂因素及采取的手段(0分) 两组基线指标不可比(0分)
6	暴露因素的测量	可靠的记录(如手术记录),不会受回忆偏倚影响(1分) 在盲法的情况下,采用结构化调查获得(1分) 在非盲的情况下进行的调查(0分) 书面的自我报告或病例记录(0分) 无描述(0分)
7	暴露的确定方法	病例和对照采用了相同的方法确定(1分) 病例和对照未采用相同的方法确定(0分)
8	无应答率	两组的无应答相同(1分) 无描述(0分) 两组的无应答率不同且没有说明原因(0分)

告选择的测量工具,或测量工具缺少公认度或效能的证据,结局及部分结局指标存在交叉的情况,缺少对终点结局和不良事件的报告等。

笔者认为,中医药临床研究的“证据体”应该针对临床研究的核心结局。所谓核心结局,即是得到业界公认的临床结局、结局指标的最小集合,即在某种健康状态下,推荐所有临床试验应该测量和报告的结局。建议中医药临床核心结局应包括以下四种:(1)病死率;(2)致残率;(3)严重不良事件;(4)由经过信度及效度检验的量表或工具测量的临床重要结局如患者报告的结局(patient reported outcome, PRO)或生活质量测评^[25]。

考虑到临床中医师的可操作性和可接受性,把针对这些核心结局的证据分为三个级别:高级证据,指由两个及以上的 Level 1/2 级证据构成的证据体;中级证据,指除高级/低级证据之外的其他情况;以及低级证据,只由两个及以上的 Level 4/5 级证据构成的证据体。

总之,制定统一且适宜的中医证据分级标准有利于更好地应用中医药临床研究证据。本标准的初稿制订之后,在中国中西医结合学会循证医学专业委员会委员中进行了广泛调研及意见收集工作,并对初稿进行了修改。虽然目前的标准仍有其不足之处,期待能有更多专家学者提供自己的思路,开拓创新,也希望决策者提高认识付诸实践。

致谢:感谢中国标准化协会的大力支持,并感谢中国中西医结合学会循证医学专业委员会的专家参与共识意见的工作。

参 考 文 献

[1] Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM[M]. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2000: 4.

[2] Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches[J]. BMC Health Serv Res, 2004, 4(1): 38.

[3] 陈薇, 方赛男, 刘建平, 等. 国内循证医学证据分级体系的引入及其在中医药领域面对的挑战[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1285-1288.

[4] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(12): 1061-1065.

[5] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The oxford levels of evidence 2[EB/OL]. (2016-5-1)[2018-7-22]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

[6] Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care[J]. BMJ, 2003, 327(7406): 65-66.

[7] 阎博华, 彭成, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床安全性评价方法比较与分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2979-2982.

[8] Acute Pain Management Guideline Panel. Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma[EB/OL]. (1992-2)[2018-07-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52152/table/A9286/?report=objectonly>.

[9] World Health Organization. Global programme on evidence for health policy. Guidelines for WHO Guidelines[EB/OL]. (2003-3-10)[2018-07-22]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68925/1/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf?%20ua%20=%201.

[10] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.

[11] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7(10): 1-10.

[12] Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[13] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[14] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.

[15] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03)[2018-07-22]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>

[16] Vohra S, Shamseer L, Sampson M, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 statement [J]. BMJ, 2015, 350: h1738.

[17] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. [2018-07-22]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

[18] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536-538.

[19] Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1311-1316.

[20] Balshem H, Helfanda M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406.

- [21] Moga C, Guo B, Schopflocher D, et al. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified delphi Technique[M]. Edmonton: Institute of Health Economics, 2012: 9-10.
- [22] Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk[EB/OL]. (2017)[2018-11-29]. <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.
- [23] Oliveira GJ, Leles CR. Critical appraisal and positive outcome bias in case reports published in Brazilian dental journals[J]. J Dent Educ, 2006, 70(8): 869-874.
- [24] Hung SK, Hillier S, Ernst E. Case reports of adverse effects of herbal medicinal products (HMPs): A quality assessment[J]. Phytomedicine, 2011, 18(5): 335-343.
- [25] Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels[J]. Control Clin Trials, 2004, 25(6): 535-552.

(收稿: 2018-12-05 在线: 2019-03-07)

责任编辑: 汤 静

沉痛悼念本刊副总编辑沈自尹院士



沈自尹院士

中国科学院院士、全国名中医, 中西医结合事业的开拓者之一, 复旦大学附属华山医院终身教授, 本刊副总编辑沈自尹教授, 因病医治无效, 于 2019 年 3 月 7 日在上海逝世, 享年 91 岁。

沈自尹教授, 1928 年生, 浙江镇海人, 中国共产党员。1952 年毕业于上海第一医学院医疗系, 而后响应国家号召, 成为我国第一批西医学习中医的专家。1955 年师从上海著名中医姜春华教授, 系统学习中医学经典著作和临诊, 应用现代科学方法继承发扬中医药学, 因成绩显著, 于 1959 年获卫生部颁发金质奖章。1997 年当选为中国科学院院士。历任国务院学位委员会中西医结合医学评议委员、卫生部中药评审委员会主任委员、中国中西医结合学会副会长、上海中西医结合学会会长等。现任复旦大学附属华山医院终身教授、复旦大学中西

医结合研究院名誉院长、《中国中西医结合杂志》副总编辑等。

沈自尹院士是“西医学习中医”典范之一, 是中西医结合事业的开拓者之一, 是开创中西医结合科研的先驱者之一, 是中医“肾”本质中西医结合研究泰斗。他率先对中医“命门之火”的肾阳进行研究, 发现在肾阳虚证患者中, 反映肾上腺皮质功能的尿 17-羟皮质类固醇值明显低下, 经补肾中药治疗可以恢复正常。这一结果得到国内外研究单位的重复与公认。首次用现代科学方法在国际上证实肾阳虚证有特定的物质基础, 通过对同病异证组进行下丘脑—垂体—靶腺轴功能的对比研究, 推论肾阳虚证主要发病环节在下丘脑, 并用现代科学方法证实其有特定病理基础。通过采用分子生物学方法, 证实补肾药能作用并提高下丘脑的双氢睾酮亲和力及 CRF 基因的表达, 对肾阳虚证达到能定性、定量以至将主要调节中枢定位在下丘脑提出多方面的有力证据。

他开创的“肾”和“证”本质的中西医结合研究, 引领了全国中医学理论与中西医结合理论研究向着微观层次不断深入发展, 为揭示中医学理论的现代科学认识和创建中西医结合理论做出了贡献, 为开展中医学理论及中西医结合理论研究探索了思路与方法。

沈自尹院士一生致力于中西医结合事业, 在临床进行支气管哮喘、肾病综合征激素依赖等中医药治疗研究, 为中医现代化发展做出了重要贡献。先后编著了《肾的研究》、《虚证研究》、《中医治则研究》等有学术价值的著作十余部, 引起国内外的关注, 大力推动了中西医结合工作的发展。他的科研活动总是从中医学理论出发, 以中西医结合理论思维做桥梁, 以构思中西医结合理论为落脚点, 心里总是装着中西医结合理论研究, 他说“中西医可以有多种多样的结合形式, 但必须升华到理论的高度作有机的结合”。沈院士的精神永远激励我们为我国中西医结合事业的发展努力奋进。